

十二指腸盲管法による実験的急性膵炎に対する蛋白分解酵素阻害剤持続動注療法の効果

著者	角川 陽一郎
号	2300
発行年	1991
URL	http://hdl.handle.net/10097/20559

論 文 内 容 要 旨

【目 的】

出血壊死型急性膵炎は、全身管理法の進歩にもかかわらず依然高い死亡率を示している。死因の多くは、膵および膵周囲壊死巣への感染から敗血症を合併し、多臓器障害となったものであり、膵病変の壊死への進展を防止することは治療上きわめて重要と考えられる。従来より、膵炎の進展に深く関わるproteaseを阻害する目的で、Protease Inhibitor (PI) の経静脈的投与が行われているが、重症例では十分な効果が得られない場合も多い。私は、膵に到達するPIの濃度がその効果を左右すると考えて、膵を還流する動脈から直接PIを投与する持続動注療法の実験的検討を、十二指腸盲管法を用いたモデルで行った。

【実 験 方 法】

体重10~20kgの雑種成犬を用い、pentobarbital sodium (Nembutal®) 25mg/kgの静脈麻酔下に開腹した。まず直径12mm、内径6mmのゴムチューブと幅6mmのテフロンテープを用いて、膵の前後で十二指腸をクランプし、十二指腸盲管を作成した。次に、脾動脈分枝より逆行性に3Frのポリエチレンチューブを腹腔動脈に留置し、持続動注用とした。輸液は市販の乳酸加リンゲル液を用い、盲管作成直後から24時間後まで大腿静脈より、10ml/kg/hrの速度で投与した。盲管作成後16時間目に再開腹し、膵に出血性病変を認めたものを実験対象とし、テープを除去して盲管を開放した。実験群を、Ⅰ群：無治療対象群 (n=9)、Ⅱ群（持続静注群, n=9）：Nafamostat mesilate (FUT-175) を大腿静脈から5 μ g/kg/minで、盲管開放直後から24時間目まで投与した群、Ⅲ群（持続動注群, n=9）：FUT-175を腹腔動脈からⅡ群と同量投与した群の3群に分けた。FUT-175は5%ブドウ糖溶液 (1mg/dl) を用いた。Ⅰ群、Ⅱ群の動注用チューブからは、FUT-175を含まない5%ブドウ糖溶液を持続的に注入した。以上の3群について十二指腸盲管作成直後から24時間後まで、血清amylase, lipase, Ca, GOT, GPT値を経時的に測定した。また、24時間目に屠殺し、腹水中のamylase, lipase値を測定すると共に、剖検膵の組織学的検討を行い、さらに膵組織のTrypsin Like Activity (TLA) とFUT-175の濃度を測定した。有意差の検討にはstudent-t検定を用い、 $P<0.05$ を有意差ありと判定した。

【結 果】

(1)血清amylase, lipase値の変動：血清amylase値は、Ⅰ群では盲管開放後も上昇を認め、24時間でもわずかに下降を示すだけであった。Ⅱ群、Ⅲ群では20時間でⅠ群に比し有意に低下した。

24時間目の値はⅠ群 9302 ± 550 , Ⅱ群 7358 ± 986 , Ⅲ群 5136 ± 508 IU/Lであり, Ⅲ群はさらに低下しⅠ群との間に有意差を認めた。血清lipase値もほぼ同様の変動を示し, 24時間でⅠ群とⅢ群間に有意差を認めたが, amylase値に比し各群間に大きな差は認めなかった。(2)剖検時の腹水amylase, lipase値: 剖検時の腹水amylase値は, Ⅰ群 13313 ± 1480 , Ⅱ群 10622 ± 457 , Ⅲ群 10261 ± 470 IU/Lであり, Ⅱ群, Ⅲ群がⅠ群に比し低値の傾向にあったが, 各群間に有意差は認めなかった。lipase値は, Ⅰ群 49713 ± 8917 , Ⅱ群 43404 ± 2623 , Ⅲ群 33961 ± 2122 IU/Lであり, Ⅲ群はⅡ群に比し有意に低値であった。(3)血清Ca値の変動: 血清Ca値は, Ⅰ群, Ⅱ群ともに治療開始後も低下したが, Ⅲ群では上昇し, Ⅰ群に比し有意に改善した。24時間目の値は, Ⅰ群 6.1 ± 0.34 , Ⅱ群 6.6 ± 0.64 , Ⅲ群 8.0 ± 0.29 mg/dlであった。(4)血清GOT, GPT値の変動: 血清GOT, GPT値は何れも各群ほぼ同様に上昇し, 有意差は認めなかった。(5)剖検脾のTLA, FUT-175濃度: 各群における脾組織内TLAは, Ⅰ群 2.1 ± 0.36 , Ⅱ群 1.4 ± 0.25 , Ⅲ群 0.71 ± 0.11 nmol/min/mg蛋白であり, Ⅲ群はⅠ群に比し有意に低値を示し, Ⅱ群に対しても低値の傾向を示した。脾組織内FUT-175濃度は, Ⅱ群 905 ± 47.5 ng/g, Ⅲ群 4453 ± 758 ng/gであり, Ⅲ群がⅡ群の約5倍と有意に高値を示した。(6)剖検脾の組織学的検討: 剖検脾の組織像は, Ⅰ群では著明な炎症細胞浸潤, 出血, 脂肪壊死, 実質の脱落を認めた。Ⅱ群でも同様の変化が認められたが, 壊死範囲はⅠ群に比し減少していた。これに対しⅢ群では出血壊死性変化はきわめて軽度で, 間質の著明な浮腫を主体とした変化にとどまった。各群における, 壊死部の脾実質に対する断面積比の平均は, Ⅰ群は $49.5 \pm 5.0\%$, Ⅱ群は $25.6 \pm 1.9\%$, Ⅲ群は $12.4 \pm 2.6\%$ であり, Ⅱ群はⅠ群に対し有意に低値を示し, さらにⅢ群はⅠ群, Ⅱ群に対し有意に低値を示した。

【結 語】

PI持続動注療法の効果を検討し, 以下の結果を得た。1) 持続動注法により, 脾組織内FUT-175は持続静注法の約5倍になり, 脾内TLAの上昇及び脾壊死の進展は著明に抑制された。2) 血清Ca値や, 脾酵素値も改善傾向を示した。これらのことから脾壊死の進展が予想される重症脾炎に対して, PIの持続動注療法はきわめて有用であると思われた。

審 査 結 果 の 要 旨

出血壊死型急性膵炎は、全身管理法の進歩にもかかわらず依然高い死亡率を示している。死因の多くは、膵および膵周囲壊死巣への感染から敗血症を合併し、多臓器障害となったものであり、膵病変の壊死への進展を防止することは治療上きわめて重要と考えられる。従来より、膵炎の進展に深く関わる蛋白分解酵素を阻害する目的で、蛋白分解酵素阻害剤の経静脈的投与が行われているが、重症例では十分な効果が得られない場合も多い。本論文では、膵に到達する阻害剤の濃度がその効果を左右するものと考え、膵を還流する動脈から直接阻害剤を投与する持続動注療法の検討を、十二指腸盲管法を用いたモデルで行い、血清膵酵素等の変動、膵組織に到達する阻害剤の濃度及び膵組織内蛋白分解活性、膵壊死抑制効果に関して以下の結果を得ている。

1) 血清amylase, lipase値は、対照群及び持続静注群に比較して持続動注群で改善傾向を示した。2) 血清Ca値は、対照群、静注群ともに治療開始後も低下したが、動注群では上昇し、対照群に比し有意に改善した。24時間目の値は、対照群 6.1 ± 0.34 、静注群 6.6 ± 0.64 、動注群 8.0 ± 0.29 mg/dlであった。3) 剖検時の膵組織内trypsin様活性は、対照群 2.1 ± 0.36 、静注群 1.4 ± 0.25 、動注群 0.71 ± 0.11 nmol/min/mg蛋白であり、動注群は対照群に比し有意に低値を示し、静注群に対しても低値の傾向を示した。4) 膵組織内蛋白分解酵素阻害剤濃度は、静注群 905 ± 47.5 ng/g、動注群 4453 ± 758 ng/gであり、動注群が静注群の約5倍と、有意に高値を示した。5) 剖検膵の組織像は、対照群では著明な出血壊死性変化を認めた。静注群でも同様の変化が認められたが、壊死範囲は対照群に比し減少していた。これに対し動注群では出血壊死性変化はきわめて軽度で、間質の著明な浮腫を主体とした変化にとどまった。各群における、壊死部の膵実質に対する断面積比の平均は、対照群 $49.5 \pm 5.0\%$ 、静注群 $25.6 \pm 1.9\%$ 、動注群 $12.4 \pm 2.6\%$ であり、動注群は他の2群に対し有意に低値を示した。

本論文は、急性膵炎を重症化させる大きな原因である膵壊死の進展を、蛋白分解酵素阻害剤の持続動注療法によって抑制できることを、臨床に近いモデルを用いて示している。この結果は臨床的にも非常に重要であり、膵壊死の進展を抑制することによって重症化を防ぎ、また壊死巣に対して外科治療が必要となっても手術侵襲を少なくすることが期待される。良性疾患でありながら従来死亡率の非常に高かった重症急性膵炎の治療成績の向上に直結する、新しい治療法の可能性を示したものであり、この成績は高く評価されるものである。よって、本論文は学位授与に値するものと認める。